

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Malaria merupakan satu dari penyakit infeksi tertua yang mulai berjangkit di Mesir, India, dan Cina. Gejala-gejala klinis telah berhasil dipaparkan secara lengkap oleh Hippocrates pada tahun 400 SM. Ribuan tahun terlewati dengan berbagai upaya umat manusia untuk melawan penyakit ini, namun tetap saja data WHO belum menunjukkan penurunan yang signifikan. Namun penyakit ini masih menjadi masalah besar di beberapa bagian Benua Afrika dan Asia Tenggara. Sekitar 100 juta kasus penyakit malaria terjadi setiap tahunnya dan sekitar 1 % diantaranya fatal. Seperti kebanyakan penyakit tropis lainnya, malaria merupakan penyebab utama kematian di negara berkembang.

Malaria ditularkan melalui nyamuk *Anopheles*. Ada empat jenis plasmodium yang dapat menginfeksi manusia yaitu *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*. Manifestasi klinis malaria berhubungan dengan salah satu patogenitasnya yaitu sekuestrasi. Sekuestrasi timbul akibat dari eritrosit matang yang tinggal dalam jaringan mikrovaskular. Disini hanya *Plasmodium falciparum* yang mengalami sekuestrasi, hal ini dikarenakan pada plasmodium lain seluruh siklus terjadi pada pembuluh darah perifer. Sekuestrasi tertinggi terdapat di otak diikuti dengan hepar dan ginjal. Sekuestrasi ini diduga memegang peranan utama dalam patofisiologi malaria berat.

Kasus-kasus resistensi yang banyak dilaporkan semakin meningkatkan progresifitas penelitian-penelitian untuk mencari obat antimalaria baru. Seiring dengan kesadaran manusia untuk kembali ke alam, penggunaan bahan-bahan alami sebagai obat makin menjamur. Baru-baru ini Papua menyumbangkan khasiat yang berharga dari tanaman endemiknya, yang disebut sebagai buah merah.

Hasil penelitian I Made menyatakan bahwa Buah merah ternyata mengandung antioksidan yang tinggi yang sangat bermanfaat untuk meningkatkan jumlah pembunuh sel – sel alami dan memperbanyak aktivitas sel-sel T helper dan limfosit. Sedangkan kita tahu bahwa limfosit T helper akan sangat membantu mengaktifkan imunitas seluler dan humoral dalam mengeliminasi eritrosit yang terinfeksi plasmodium dalam pembuluh darah, sehingga hal ini akan mencegah terjadinya eritrosit berparasit masuk ke organ dalam untuk membentuk sitoadherensi, sekuestrasi, reseptor dll.

Dengan adanya antioksidan tersebutlah diharapkan dapat meningkatkan sistem imun tubuh dalam hal ini membunuh eritrosit berparasit yang berada didalam organ dalam seperti hepar. Diharapkan pula bahwa kandungan

antioksidan didalam buah merah dapat menurunkan derajat kerusakan organ hepar dengan melihat sel hepatosit yang mengalami vakuolisasi.

Meningkatnya kasus-kasus malaria di Indonesia dan munculnya berbagai gejala malaria berat yang salah satunya terdapat pada organ hepar, serta kandungan antioksidan yang terdapat pada Buah Merah, mendorong peneliti untuk melakukan penelitian perintis untuk melihat keterkaitan antara sari Buah Merah terhadap malaria dengan melihat gambaran histologis kerusakan hepar pada hewan percobaan. Hewan percobaan yang digunakan adalah mencit *Swiss* yang diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA. Pada penelitian ini Buah merah yang digunakan adalah yang jenis *Ogi*.

I.2 Rumusan Masalah

Permasalahan yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana pengaruh pemberian sari buah merah terhadap gambaran histologis hepar pada mencit *Swiss* yang diinfeksi *Plasmodium Berghei* ANKA.

I.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian sari buah merah terhadap mencit *Swiss* yang telah diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA

I.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh pemberian sari buah merah terhadap mencit *Swiss* yang telah diinfeksi *Plasmodium berghei* ANKA dengan melihat gambaran histologis heparnya.

I.3.3. Manfaat

I.3.3.1. Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan pemberdayaan buah merah sebagai komoditi tanaman obat Indonesia.

I.3.3.2. Hasil penelitian diharapkan dapat memberi manfaat yang sebesar-

besarnya bagi masyarakat Indonesia, terutama daerah – daerah endemis malaria.

I.3.3.3. Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi bahan acuan bagi penelitian

selanjutnya yang lebih komprehensif.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Malaria pada Manusia

II.1.1. Epidemiologi

Malaria adalah penyakit yang menyerang manusia, burung, kera dan primata lainnya, hewan melata dan hewan pengerat, yang disebabkan oleh infeksi protozoa dari genus Plasmodium dan mudah dikenali dari gejala meriang (panas dingin menggigil) serta demam berkepanjangan.

Dengan munculnya program pengendalian yang didasarkan pada penggunaan residu insektisida, penyebaran penyakit malaria telah dapat diatasi dengan cepat. Sejak tahun 1950, malaria telah berhasil dibasmi di hampir seluruh Benua Eropa dan di daerah seperti Amerika Tengah dan Amerika Selatan. Namun penyakit ini masih menjadi masalah besar di beberapa bagian Benua Afrika dan Asia Tenggara. Sekitar 100 juta kasus penyakit malaria terjadi setiap tahunnya dan sekitar 1 % diantaranya fatal¹. Seperti kebanyakan penyakit tropis

lainnya, malaria merupakan penyebab utama kematian di negara berkembang dan sebagian besar yang meninggal adalah bayi dan anak – anak.²

Pertumbuhan penduduk yang cepat, migrasi, sanitasi yang buruk, serta daerah yang terlalu padat, membantu memudahkan penyebaran penyakit tersebut. Pembukaan lahan-lahan baru serta perpindahan penduduk dari desa ke kota (urbanisasi) telah memungkinkan kontak antara nyamuk dengan manusia yang bermukim didaerah tersebut.

II.1.2. Etiologi

Malaria adalah suatu penyakit akut yang dapat menjadi kronik disebabkan oleh parasit obligat intraseluler dari genus *Plasmodium*.² Penyakit malaria ditularkan oleh nyamuk *Anopheles*. Dari sekitar 400 spesies nyamuk *Anopheles*, telah ditemukan 67 spesies yang dapat menginfeksi manusia dan 24 spesies diantaranya terdapat di Indonesia. Selain oleh gigitan nyamuk tersebut, malaria juga dapat ditularkan secara langsung melalui tranfusi darah atau jarum suntik yang tercemar darah serta dari ibu hamil kepada janin dalam kandungannya.¹³

II.1.3. Gejala Klinik

Pada penyakit malaria gejala klinik yang timbul adalah serangan demam yang diikuti dengan gejala lainnya serta terdapat pula periode bebas penyakit. Untuk masing – masing jenis *Plasmodium* terdapat periode waktu yang berbeda ketika munculnya serangan demam, dan hal inilah yang menjadi acuan untuk membedakan masing – masing penyebab jenis malarianya. *P.vivax* dan *P.ovale* memiliki periodisitas tersian (48 jam) dan *P. malariae* memiliki periodisitas kuartana (72 jam). Sedangkan *P. falciparum* memiliki periodisitas yang tidak menentu dan dapat terjadi setiap hari.¹³

Pada pasien malaria ditemukan juga adanya gejala seperti splenomegali dan anemia. Splenomegali terjadi akibat kongesti dan banyaknya eritrosit yang dihancurkan. Sedangkan anemia sangat jelas terlihat pada malaria *falciparum* dan malaria menahun.²

II.1.4. Siklus Hidup Parasit

Plasmodium mempunyai dua siklus hidup yang terdiri dari siklus seksual (sporogoni) pada tubuh nyamuk

Anopheles dan siklus aseksual (schizogoni) pada tubuh vertebrata yang terkena gigitan nyamuk tersebut.^{12,13}

Siklus aseksual ini terdiri dari dua stadium yaitu stadium eksoeritrositik pada sel parenkim hati dan stadium eritrositik pada sel darah merah.

Sporozoit yang infeksi dari kelenjar ludah nyamuk *Anopheles* melalui gigitannya masuk ke dalam tubuh vertebrata. Sporozoit ini mengikuti aliran darah menuju organ hati kemudian masuk ke dalam sel parenkim hati untuk memulai stadium eksoeritrositik. Dalam sel parenkim hati, sporozoit berkembang menjadi schizon cryptozoit lalu melakukan pembelahan yang menghasilkan merozoit cryptozoit. Sel parenkim hati tersebut kemudian pecah karena banyaknya merozoit yang terus dihasilkan dari pembelahan, hal ini menyebabkan merozoit keluar bebas dari sel tersebut. Sebagian merozoit yang keluar difagosit oleh makrofag, sebagian lagi dapat memasuki sel parenkim hati lainnya untuk mengulang siklus reproduksinya dan ada sebagian yang mengikuti aliran darah lalu masuk ke dalam sel darah merah untuk memulai stadium eritrositik.

Dalam sel darah merah, parasit tampak sebagai kromatin kecil dikelilingi sedikit sitoplasma berbentuk cincin dan disebut sebagai trofozoit. Pada trofozoit yang sedang tumbuh, sitoplasmanya membesar, bentuknya menjadi tidak teratur dan mulai membentuk pigmen. Trofozoit tumbuh menjadi schizon muda kemudian menjadi schizon matang dan melakukan pembelahan yang menghasilkan banyak merozoit. Sel darah merah kemudian pecah karena terlalu banyaknya merozoit sehingga merozoit pigmen dan sisa sel keluar bebas ke plasma darah. Sebagian merozoit difagosit dalam plasma darah dan sebagian lainnya dapat menghindari fagositosis lalu memasuki sel darah merah lainnya untuk mengulangi siklus schizogoni. Beberapa merozoit yang kini memasuki sel darah merah baru tidak membentuk schizon tetapi membentuk gametosit yaitu mikrogametosit (jantan) dan makrogametosi (betina) untuk perkembangan pada siklus seksual.⁹

Siklus seksual terjadi di tubuh nyamuk *Anopheles* dimana darah dari vertebrata yang mengandung gametosit dihisap masuk ke dalam tubuh nyamuk tersebut. Mikrogametosit dan makrogametosit dalam tubuh nyamuk kemudian berkembang menjadi mikrogamet dan makrogamet. Dalam lambung nyamuk, mikrogamet dan makrogamet mengadakan fertilisasi yang menghasilkan zigot. Zigot kemudian berkembang menjadi ookinet yang dapat menembus dinding lambung nyamuk. Ookinet kemudian tumbuh menjadi ookista yang mengandung

ribuan sporozoit dan dengan pecahnya ookista maka sporozoit akan dilepas ke dalam rongga badan dan bergerak ke seluruh jaringan nyamuk. Beberapa sporozoit bermigrasi sampai pada kelenjar air liur nyamuk dan siap untuk ditularkan kepada hospes vertebrata melalui gigitannya.^{12,13}

II.2. Malaria pada Hewan Pengerat

Malaria pada hewan pengerat disebabkan oleh empat spesies *Plasmodium* yaitu *Plasmodium berghei*, *Plasmodium chabaudi*, *Plasmodium yoelii*, *Plasmodium vinckei*. *Plasmodium* penyebab malaria pada hewan pengerat ini telah terbukti analog dengan *Plasmodium* penyebab malaria pada manusia dalam hal struktur sel, fisiologi dan siklus hidup. Beberapa alasan mengapa malaria pada hewan pengerat dapat dijadikan model penelitian adalah.^{10,17} :

1. Dasar biologi dari parasit pada manusia dan hewan pengerat adalah sama
2. Terdapat kesamaan karakteristik antara parasit pada manusia dan parasit pada hewan pengerat dalam hal dasar molekuler sensitivitas dan resistensi obat
3. Terdapat analogi dari organisasi genom dan genetika antara parasit pada manusia dan pada hewan pengerat.
4. Teknik kultur secara *in vitro* dan manipulasi berbagai stadium dalam skala besar dapat dilakukan.

Dan dari keempat spesies tersebut, *Plasmodium berghei* yang paling banyak digunakan sebagai model dalam penelitian malaria karena isolasi dan distribusinya lebih mudah dibandingkan dengan *Plasmodium* malaria hewan pengerat lainnya.

II.2.1. *Plasmodium berghei*

Alasan penggunaan *Plasmodium berghei* sebagai model penelitian dikarenakan, yaitu.¹⁵ :

- *Plasmodium berghei* belum pernah ditemukan dapat menyebabkan malaria pada manusia dan dalam penelitian laboratorium umumnya ditularkan melalui suntikan darah hewan pengerat terinfeksi ke hewan pengerat lainnya.
- Ketersediaan teknologi penanaman / kultivasi *in vitro* dan produksi dalam skala besar terhadap berbagai

fase siklus hidup.

- *Plasmodium berghei* memiliki kesamaan morfologi dengan parasit malaria pada manusia.
- *Plasmodium berghei* juga memiliki kesamaan protein permukaannya yang berperan dalam invasi sel darah merah.

Pada pengecatan khusus darah mencit yang diinfeksi *Plasmodium berghei* terlihat gambaran bercak pada sel yang terinfeksi dimana sel kecil, bundar dan bervakuola sedikit lalu berkembang menjadi besar, bundar dan mengandung banyak vakuola yang berisi trofozoit

II.2.1.1. Siklus Hidup *Plasmodium berghei*

Sporozoit dapat ditemukan di dalam hepatosit sejak beberapa menit sampai beberapa jam setelah diinokulasikan. Di dalam hepatosit, sporozoit akan berkembang selama 47 – 52 jam dan sporozoit tersebut akan melewati beberapa fase yaitu dari mulai fase trofozoit sampai dengan fase schizon matang. Lalu setelah hepatosit ruptur, merozoit akan keluar dan dilepaskan ke sirkulasi darah. Di dalam darah merozoit akan menginvasi sel darah merah. Tapi pada *Plasmodium berghei* tidak dijumpai stadium hipnozoit sebab pada hewan pengerat terdapat respon imun yang dapat melawan stadium hipnozoit.

Setelah menginvasi sel darah merah, merozoit akan membentuk cincin dalam 16 jam menjadi tropozoit tua, kemudian memasuki tahapan pembelahan aseksual selama 6 – 8 jam. Pada pembelahan aseksual ini tropozoit akan berkembang menjadi schizont dan ketika schizont menjadi matang, schizont akan melakukan pembelahan untuk menghasilkan merozoit. Pada eritosit tua, schizont ini mengandung 8-12 merozoit sedangkan pada retikulosit berjumlah 16-18 merozoit. Merozoit yang dikeluarkan setelah rupturnya sel darah merah akan mengulang siklus aseksual, tapi ada juga yang akan memasuki siklus seksual untuk membentuk gametosit. Merozoit yang mengikuti siklus seksual sebanyak 5 – 25 %. Mekanisme pergantian fase aseksual menjadi fase seksual baik pada *P. berghei* atau *P. falciparum* dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Gametosit berbentuk bulat besar dan memenuhi sel darah merahmatang. Setelah matang mikrogametosit dan makrogametositnya dibedakan

berdasarkan densitas ribosom. Gametosit merupakan bentuk yang infeksius bagi nyamuk *Anopheles* dan hanya bentuk ini yang dapat melanjutkan fase sporogoni.

II.2.2 Mencit

Beberapa penelitian terdahulu telah menjelaskan penggunaan binatang coba untuk meneliti malaria, dan didapatkan hasil bahwa binatang mencit adalah yang paling sesuai untuk penelitian malaria. Hal ini disebabkan karena beberapa alasan, yaitu.¹⁰ :

- Pada mencit yang diinfeksi malaria didapatkan derajat parasitemia yang lebih tinggi daripada binatang tikus dan hamster.
- Mencit cara pemeliharaannya lebih mudah
- Mencit dapat menghasilkan keturunan yang banyak

Dari penelitian terdahulu juga didapatkan data bahwa mencit dengan bermacam – macam jenis strain memiliki spesifikasi respon tertentu terhadap macam – macam jenis penelitian. Pada mencit Balb/c lebih rentan terhadap infeksi dengan *Plasmodium yollei* daripada *Plasmodium berghei* jika dilihat dari adanya schizont dalam gambaran mikroskopis hati. Tapi jika ingin mempelajari malaria cerebral dari kuman *Plasmodium berghei* dikatakan bahwa mencit Balb/c adalah yang paling sesuai. Pada Penelitian terdahulu juga didapatkan data bahwa mencit Swiss memiliki kemampuan bertahan hidup yang lebih dari 14 hari setelah diinfeksi *Plasmodium berghei* . Hal ini tidak didapatkan pada mencit lainnya seperti mencit jenis Balb/c dan C3H.¹⁰

II.3. Fisiologi Hepar.

Hepar berkembang secara embriologi sebagai pertumbuhan glandula keluar dari usus primitif. Fungsi utama dari hepar dapat diringkas sebagai berikut :

- Untuk mendetoksifikasi produk buangan metabolisme, misalnya dari asam amino untuk produksi urea
- Merusak sel darah tua dan reklamasi dari konstituennya (dalam hubungannya dengan limpa)
- Sintesis dan sekresi empedu, empedu mengandung banyak produk akhir dari proses – proses diatas dan karena itu merupakan ekskretoris dan eksokrin

- Sintesis dari protein plasma termasuk faktor pembekuan darah
- Sintesis lipoprotein plasma
- Fungsi metabolisme, misalnya sintesis glikogen, glukogenesis, menyimpan glikogen, beberapa vitamin dan lipid.

II.3.1. Satuan Unit Fungsional Hepar.

Secara tradisional, sel – sel parenkim hepar, hepatosit dikatakan tersusun menjadi lobulus lobulus. Lobulus ini dikelilingi oleh septum tipis dari jaringan penyokong kolagen. Lobulus hepar mempunyai bentuk kasar heksagonal bila dilihat dari potongan manapun, mencerminkan bentuk polyhedral tiga dimensinya. Cara pendekatan yang lebih modern menganggap unit fungsional hepar sebagai daerah yang dipasok oleh masing – masing cabang terminal dari arteri hepatica dan vena porta hepatic. Jadi asinus hepar ini berbentuk polyhedral dengan traktus porta membentuk sumbu sentralnya dengan lempeng hepatosit dan sinus – sinus yang memancar ke arah beberapa vena hepatica terminal, yang menandai batasan sudut. Secara histologis hepar terdiri dari :

a. Lobulus hepar

Batas heksagonal yang tidak teratur dari lobulus ditetapkan oleh traktus porta dan jaringan kolagen yang tersebar. Sinusoid terdapat pada tepi lobulus dan berjalan diantara lempeng – lempeng hepatosit untuk bertemu pada vena hepatici terminal. Lempeng – lempeng hepatosit biasanya hanya mempunyai ketebalan satu sel, karena itu masing – masing hepatosit menerima pasokan darah sekurang – kurangnya pada dua sisi. Lempeng hepatosit bercabang dan beranastomosis untuk membentuk tiga dimensi seperti busa.

b. Parenkim hepar

Hepatosit membentuk lempeng – lempeng gepeng yang saling beranastomosis, biasanya dengan ketebalan satu sel, tempat darah mengalir menuju ke arah vena hepatica. Sinusoid yang dilapisi oleh lapisan sel yang tidak utuh, yang terletak pada membrane dasar dan dipisahkan dari hepatosit oleh ruang – ruang sempit (*celah Disse*) ; sinusoid ini berdrainasi ke pembuluh limfe dari traktus porta.

c. Hepatosit

Hepatosit adalah sel polyhedral yang besar dengan inti bulat yang besar dan kromatin serta nucleoli yang

tersebar di periferinya. Inti mempunyai ukuran yang sangat bervariasi, mencerminkan ciri selular yang tidak biasa, lebih dari separuh hepatosit mempunyai komplemen kromosom dua kali normal (diploid) dalam satu inti (misalnya tetraploid) dan beberapa mempunyai empat bahkan delapan kali jumlah ini (poliploid). Kadang – kadang sel binukleus terlihat pada potongan jaringan, walaupun sekitar 25 % dari semua hepatosit binukleus.

II.3.2. Manifestasi Kelainan Hepar pada Malaria

Walaupun hati adalah organ utama yang terlibat dalam reproduksi parasit malaria mengikuti gigitan nyamuk yang terinfeksi, namun di hepar hanya sedikit reaksi jaringan yang dijumpai selama fase pra eritrositik atau hipnozoit. Perubahan jaringan patologik yang ditemukan secara makroskopik dan mikroskopik berhubungan dengan infeksi darah. Umumnya ditemukan pada semua bentuk malaria adalah sama, hanya saja lebih berat pada infeksi *Plasmodium falciparum*.

Hati membesar, sering mencapai 2000 gr. Pada malaria falciparum hati kongestif, membesar, tegang dan tepi tumpul, berwarna coklat sampai hitam, namun pigmentasi tidak sehebat pada limpa. Di hepar terdapat kongesti, bengkak keruh, dan kadang – kadang nekrosis fokal pada sentral lobuli. Fungsi hati terganggu pada fase akut. Ikterus jenis hepatoseluler sering dijumpai pada malaria falciparum, tetapi biasanya ringan namun kadang – kadang berat, pada waktu sekarang adalah sangat sering dan jauh lebih banyak dari waktu – waktu yang lalu. Pada kasus berat perubahan degeneratif ditemukan pada sel parenkimal. Transaminase meningkat merentang dari minimal sampai sedang dan jarang melampaui 200 IU. Ikterus berat sering pada malaria falciparum tetapi gagal hati belum diamati.

Secara fungsional perlemakan hati dan nekrosis fokal dianggap berasal dari rintangan aliran empedu, tetapi anoksi akibat syok dan aliran darah berkurang dapat menjadi dasar penyebab. Vasokonstriksi oleh refleks simpatis paling sering menyerang cabang – cabang kecil vena porta, degenerasi dan nekrosis sel parenkimal pada zona sentrolobuler lobuli. Aliran darah yang berkurang ditambah inhibisi fosforilasi oksidatif memperberat fungsi hati.

II.3.2.1 Mikroskopis Hepar pada Malaria *Falciparum*

Pada saat awal infeksi sinusoid berdilatasi dan kongesti dengan hiperplasi sel Kuffer (pada zona periportal pada mulanya),eritrosit berparasit dan pigmen halus dalam sel Kuffer.Terlihat sinusoid berdilatasi,kongesti dan mengandung eritrosit berparasit,sel – sel kuffer besar dan aktif mengfagosit parasit,eritrosit,dan pigmen malaria.Disini ada hipertrofi dan hiperplasi yang berbeda dari sel kuffer dengan fagositosis aktif diantara lobulus,memperlihatkan suatu tendensi sentripetal sesuai perlangsungan infeksi.Pigmen dan perlemakan ringan.Mereka membengkak dan mengandung pigmen malaria.Tidak jarang nekrosis hialin pada pusat lobuli, dan kadang – kadang susunan hati mengalami distorsi.Pigmen hemosiderin kuning pucat terlihat diantara sel kuffer,limfosit meningkat pada infeksi lebih tua terlihat sedikit fibrosis.Monosit besar,sel plasma dan limfosit banyak traktus portal.Daerah – daerah kecil nekrosis sel hati sentral sulit dipisahkan dari efek syok atau DIC dan mungkin bukan efek loka dari parasitemia.

II.3.3 Hubungan Kerusakan Hepar pada Malaria dengan Buah Merah

Bentuk aseksual parasit dalam eritrosit bertanggung jawab dalam patogenesis munculnya manifestasi klinis pada malaria. Eritrosit yang sudah terinfeksi parasit secara garis besar akan mengalami 2 stadium yaitu stadium cincin pada 24 jam pertama dan stadium matang pada 24 jam kedua . Eritrosit berparasit stadium matur ini nantinya akan membentuk *knob* dengan komponen utamanya berupa Histidin Rich-Protein-1 (HRP-1).³ *Knob* yang ada ini akan dipergunakan untuk tempat melaksanakan sitoaderensi, dan sitoaderensi sendiri akan menyebabkan eritrosit berparasit yang matang tidak beredar kembali ke dalam sirkulasi dan akan tetap tinggal di dalam mikrosirkulasi organ-organ vital. Hal tersebut akan mengakibatkan terjadinya sekuestrasi. Dan rosetting pun dapat terjadi pada eritrosit berparasit yang mengalami sitoaderensi. Ketiga hal ini sangat berkorelasi terhadap patogenesis terjadinya malaria berat sebab ketiganya akan menyebabkan gangguan mikrovaskuler yang akan menyebabkan anoksia/hipoksia jaringan, termasuk juga didalamnya yaitu jaringan organ hepar. Karena terjadi gangguan sirkulasi maka akan terjadi penurunan aliran darah ke hepar.

Antioksidan alami seperti betakaroten dan tokoferol lewat mekanisme imun bermanfaat untuk meningkatkan sel-sel pembunuh alami dalam tubuh dan meningkatkan aktivitas limfosit T *helper* juga. Limfosit

T dibagi menjadi limfosit T *helper* dan T sitotoksik. Sel T *helper* berdasarkan jenis sitokin yang dihasilkan dibagi menjadi subset Th-1 (sitokin yang dihasilkan IFN- γ dan TNF- α) yang akan mengaktifkan imunitas seluler, dan subset Th-2 (sitokin yang dihasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) yang akan mengaktifkan imunitas humoral. Sel T *helper* subset Th-2 akan membantu produksi antibodi antiplasmodium dengan memberikan spesifitas bagi antibodi tersebut.³ Sedangkan sel T helper subset Th-1 akan mengaktifkan sel T sitotoksik, makrofag, fagosit lain untuk membunuh parasit intraeritrosit. Jika antioksidan yang diberikan dapat meningkatkan aktivitas limfosit T *helper* dan meningkatkan sel- pembunuh alami, maka tentu kerja berbagai system imun diatas akan meningkat dan akan mengeliminasi eritrosit berparasit plasmodium.

II.4. Buah Merah

Buah merah (*Pandanus conoideus Lam*) merupakan barang yang tidak asing lagi di kalangan masyarakat Papua, apalagi bagi masyarakat Papua pedalaman. Di Papua buah merah sudah dikenal sejak zaman nenek moyang, dan memang tanaman ini dimanfaatkan terutama untuk sumber pangan, tapi dapat juga dimanfaatkan sebagai bahan pewarna dan bahan kerajinan. Bahkan sering digunakan sebagai salah satu sesajen persembahan kepada Sang Pencipta.^{4,5}

Buah merah termasuk jenis tanaman pandan – pandanan dan merupakan tanaman endemik. Tanaman ini berbentuk semak, perdu, atau pohon. Secara umum habitat asal tanaman ini adalah hutan sekunder dengan kondisi tanah lembap. Tanaman ini ditemukan tumbuh liar di wilayah Papua dan Papua New Guinea. Di Papua daerah yang paling dominan adalah di sekitar Puncak Jaya, Timika, Tolikara, Sarmi, Manokwari, Jayawijaya, Yahukimo. Di luar Papua, ia dijumpai di Maluku sebelah Utara.⁵

II.4.1. Morfologi *Pandanus conoideus*

Sesuai dengan namanya , buah merah berwarna merah tua setelah tua, namun saat masih muda bewarna hijau, kemudian berangsur – angsur menjadi coklat dan memerah setelah tua. Bentuknya lonjong dengan diameter 5 – 15 cm, panjang bisa mencapai 150 cm dan berat 3 – 12 kg per buah. Berat dan ukuran buah merah

Papua bervariasi tergantung jenisnya.

Buah merah Papua akan mencapai tingkat kematangan maksimal saat berumur enam bulan. Buah dilindungi oleh seludang yang menutupi seluruh bagian buah. Seludang ini berwarna hijau mirip daunnya. Buah terdiri dari hati atau empulur tempat menempel biji yang sangat keras dan terbungkus daging buah berwarna merah. Biji yang menempel di empulur ini tersusun rapi, sehingga sekilas bentuknya menyerupai kulit nangka. Panjang biji sekitar 1 cm dan diameter biji 0,2 cm.

II.4.2. Jenis *Pandanus conoideus*

Menurut perkiraan ada sekitar 14 jenis buah merah yang tumbuh di Papua¹⁸. Keempat belas jenis buah merah ini umumnya memiliki sosok yang serupa, perbedaannya hanya terletak pada bentuk, berat dan warna buahnya. Berikut adalah beberapa jenisnya.

a. Ogi atau Barugum

Buah Ogi atau Barugum umumnya panjang, besar dan gemuk. Panjang buah ogi bisa mencapai 1,5 meter. Buah merah ini ada dua jenisnya, yaitu buah merah yang bijinya besar – besar dan bijinya kecil – kecil. Umumnya Ogi memiliki kandungan minyak yang banyak. Setiap 1 cm² permukaan kulit buah biasanya mengandung 5 – 8 biji buah.

b. Maller

Bentuknya kecil, tetapi panjang dan mengandung banyak minyak. Diameter Maller 8 – 20 cm dan panjang 60 – 150 cm. Setiap 1 cm² permukaan buah Maller biasanya terdapat 10 biji buah. Bentuknya lebih ramping daripada Ogi.

c. Wonna

Hampir sama dengan Maller, hanya bentuknya tidak bulat sempurna tetapi lebih berbentuk persegi.

d. Bullur, Yanggiru, atau Wanggeni

Ketiganya adalah *Pandanus conoideus* yang berwarna kuning. Bullur ini mempunyai bentuk buah bulat

panjang dengan diameter 10 cm dan panjang 30 – 40 cm. Walaupun kandungan minyaknya sedikit Bullur mempunyai kandungan kimia paling banyak. Warna minyak buah Bullur lebih bening dibandingkan dengan minyak dari buah merah lainnya.

e.Kanenen

Kanenen adalah buah merah Papua yang memiliki ukuran sedang, lebih kecil daripada Ogi, baik diameter maupun panjangnya. Panjangnya hanya sekitar 40 cm.

f.Kwambir dan Kumuluk

Keduanya memiliki ukuran dan warna menyerupai Kanenen. Kandungan minyak kedua jenis buah merah ini juga tergolong banyak dibandingkan dengan jenis buah merah lainnya.

g.Kwanggok

Kwanggok termasuk jenis buah merah yang besar, pendek dan bentuknya agak bulat. Berat buah hampir mencapai 9 kg.

h.Muni

Bentuknya agak berbeda. Bentuknya buah Muni membesar di bagian pangkal dan meruncing di bagian ujungnya , hampir menyerupai bentuk kerucut.

i.Bomi, Magari, dan Iliruk

Bentuk ketiganya hampir sama dengan Muni

j.Yibagaya dan Wigele

Kedua jenis ini berukuran paling kecil. Bentuknya bulat dan pendek hanya seukuran botol kecap 650 cc dengan berat 600 – 1000 gram. Karena ukurannya yang kecil, buah merah jenis ini jarang dieksploitasi.

II.4.3. Syarat Tumbuh *Pandanus conoideus*

Di Papua tanaman buah merah tumbuh baik di dataran rendah (40 m dpl) sampai dataran tinggi (2000 m dpl). Namun populasi terbanyak terdapat di dataran dengan ketinggian 1200 – 2000 m dpl. Tanaman ini biasanya tumbuh di dataran terbuka dan terkena sinar matahari langsung dan biasanya tumbuh bergerombol.

Tanah tempat tumbuh buah merah berupa tanah lempung dan lempung berpasir. Ada juga yang tumbuh di daerah dengan tanah yang berkapur, contohnya di sekitar Wamena.

Buah merah banyak tumbuh di tanah dengan derajat keasaman atau pH 5 – 7 dan dengan temperatur yang umumnya dingin. Rata – rata pada siang hari 17° Celcius dan pada malam hari bisa turun hingga mencapai 10° Celcius.

Karena dipengaruhi oleh iklim subtropis kelembaban rata – ratanya 81 %. Curah hujan rata – rata 186 mm per bulan. Jumlah penyinaran matahari rata – rata 57 %. Tekanan udara rata – rata 836 mb. Sementara itu kecepatan angin rata – rata mencapai 2,3 knot.¹⁸

Pada tabel I di bawah ini dipaparkan kandungan zat – zat penting yang harus ada di dalam tanah supaya buah merah dapat tumbuh dengan baik

| Parameter | Syarat Tumbuh |
|----------------------|-----------------|
| Karbon (%) | 2,0 – 4,9 |
| Nitrogen (%) | 0,1601 – 0,2522 |
| Fosfor (ppm) | 17,53 – 20,38 |
| Kalium (ppm) | 12,14 – 16,47 |
| Kalsium (ppm) | 2,46 – 4,15 |
| Magnesium (meq/100g) | 1,21 – 1,62 |
| Natrium (meq/100g) | 0,25 – 1,51 |

Tabel I. Kandungan zat – zat penting dalam tanah.⁵

II.4.4. Kandungan dan Khasiat

Buah merah mengandung zat-zat gizi atau senyawa aktif dalam kadar tinggi. Berikut perincian senyawa-senyawa tersebut pada tabel II di bawah ini.

| Nama Zat | Kadar Zat |
|----------|-----------|
|----------|-----------|

| | |
|------------------|------------|
| Total karotenoid | 12.000 ppm |
| Total tokoferol | 11.000 ppm |
| Betakaroten | 700 ppm |
| Alfa-tokoferol | 500 ppm |
| Asam oleat | 5,0 % |
| Asam palmitat | 1 6,1 % |
| Asam linoleat | 8,8 % |
| Asam linolenat | 7,8 % |
| Asam dekanat | 2,0 % |

Tabel II. Kandungan senyawa aktif dalam senyawa buah merah.^{18,19,20}

Selain itu, buah merah juga mengandung vindblastin yang merupakan zat anti kanker. Selain buah segar, masyarakat Papua juga mengkonsumsinya dalam bentuk sari dan minyak buah.

II.5. Kerangka Teori

II.6. Kerangka Konsep

II.7. Hipotesis

Pemberian sari Buah Merah dapat menurunkan derajat kerusakan organ hepar pada mencit yang diinfeksi

